04ème année Maladies Infectieuses 21/10/2018

LES HERPESVIRIDAE (II)

- LE CYTOMEGALOVIRUS
- L' EPSTEIN BARR VIRUS

LE CYTOMEGALOVIRUS

1. INTRODUCTION

- Le cytomegalovirus humain (CMVH) appartient à la famille des *herpesviridae*
- Première cause d' infections virales congénitales et perinatales
- Comme pour les autres herpesvirus , la primo-infection est suivie d' une infection latente et de réactivation.

2. HISTORIQUE

- Maladies des inclusions cytomégalique (MIC): due aux modifications cellulaires par le CMVH dont l'élargissement de la cellule et les inclusions intranucleaires.
- 1921 origine virale du MIC

3. CLASSIFICATION

- Famille : ***herpesviridae***
- s/famille :*betaherpesvirinae*
- Genre : ***cytomegalovirus*** (herpes virus humain 5)
- Un seul type avec spécificitè d' hote étroite .

4. STRUCTURE VIRALE (idem)
5. MULTIPLICATION DU VIRUS (idem)
6. EPIDÉMIOLOGIE

- Infections à CMVH sont **endémiques** et surviennent tout au long de l' année
- Favorisées par des conditions socio- économiques précaires
- Pays en voie de développement **90 -100 %** des adultes ont des Ac.
- Virus **ubiquitaire** .
- **L'unique réservoir du virus est l' homme**
- Transmission se fait **par contact étroit** avec les excrétions intermittentes dans la salive, sécrétions pharyngées, larmes, urines ,sécretions cervicovaginales et le sperme .
- Chez les receveurs de gréffe la contamination se fait par le virus latent présent dans les leucocytes.
- **La transmission verticale touche environ 1%** des nné ce qui fait de l'infection à CMV la plus fréquente des infections virales congénitales.

7. PHYSIOPATHOLOGIE

- Le CMV a un tropisme cellulaire très large expliquant que **tout organe peut être infecté**.
- La déssimination du virus est **hématogène**.
- Les mécanismes moléculaires d' établissement et de maintien de la latence restent incomplètement compris .
- L' état de latence met à l' abri le virus des défenses immunitaires cellulaires . Le virus code pour un certain nombre de protéines d' échappement immunitaire.

8. POUVOIR PATHOGENE

- Les conséquences cliniques de l' infection à CMV varient considérablement **selon le statut immunitaire du sujet :** bénigne chez le sujet immunocompétent, peut être sévère chez les immunodéprimés.
- ***Infection du sujet immunocompetent***:
  - asymptomatique dans 90% des cas et bien tolerée lorsqu' elle est symptomatique.
  - les signes cliniques: fiévre + céphalèes +myalgies et il y a un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose.
  - chez les enfants de moins de 4 ans l' atteinte pulmonaire domine (bronchite).
- ***Infection matérno-foetale*** :
  - l' infection chez la mére passe inapercue.
  - 90% des nnés infectés **asymptomatique mais certains auront des séquelles tardives**
  -dans 10% est symptomatique **(du le plus souvent à une primo infection de la mère au cours de la grossesse) dont la moitié des nnés ont des séquelles neurosensorielles(surdité++, retard psychomoteur), et la moitié des nnés développe la maladie des inclusions cytomégaliques .**

- ***Infection chez le sujet immunodéprimè*** :
  - l' infection **peut n'avoir aucun signe clinique** (mais présence de marqueurs virologiques de replication virale signant l' infection active).
  - chez les patient infectés par l' HIV : atteintes les plus fréquentes : choriorétinite, ulceration gastrointestinales,atteintes neurologiques .
  - chez les receveurs de gréffe d'organe : l' incidence de l' infection à CMV **dépend de la nature et de l' intensité du traitement immunosuppresseur :** Survient le plus souvent entre le 1 er et le 4 mois. le risque est le rejet aigue du gréffon , ceci dépend de **l'organe greffé** (cardiaque ou cardio pulmonaire plus grave que rénal) et **dépend aussi de l' état sérologique du couple donneur receveur.**

DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE

Indications :

-Diagnostic d'une infection latente chez le couple donneur-receveur ;
-Diagnostic d'une primo-infection chez la femme enceinte ;
-Diagnostic anténatal et postnatal .

Prélèvement : sang, urines, salive , liquide amniotique, LCR, LBA, biopsie .

✓ **Diagnostic direct**

*-***Examen cytologique*** : recherche de cellules infectées caractéristiques par leur grande taille et la présence d' une inclusion intranucléaire
*- ***Culture pour isolement viral*** : recherche de l' ECP (8-20 j) sur des cultures cellulaire de fibroblastes embryonnaires humaines.- ECP: foyers de cellules augmentées de volume et réfringentes, avec formation d' inclusion intranucléaire refoulant la chromatine et le nucléole et l'accumulation de protéines néoformées refoulent le noyau.
*- ***Détection des antigènes viraux*** : par immunofluorescence
*- ***Détection du génome*** viral par technique PCR en temps réel.

✓ **Diagnostic indirect ou sérodiagnostic :**

- recherche *d' anticorps spécifique* de type IgG par technique ELISA

TRAITEMENT

- la toxicité des 3 molécules antivirales actuellement disponibles : hématologique pour le ganciclovir, rénale pour le foscarnet et cidofovir ,limite leur emploi au traitement des atteintes séveres.
- la cible de ces molécules est l' ADN polymérase.
- émergence de mutants résistants.

L' EPSTEIN BARR VIRUS

1. INTRODUCTION

- EBV appartient à la famille des herpesviridae et **infecte 95% de la population mondiale.**
- **Tropisme pour les lymphocytes B (lymphotrope).**
- Comme pour les autres herpesvirus , la primo-infection est suivie d' une infection latente et de réactivation.
- EBV est associe a deux maladies malignes le lymphome de Burkitt et le carcinome du rhinopharynx : c'est donc un **virus oncogène.**

2. HISTORIQUE

- 1950 : Burkitt décrivit un lymphome survenant chez l' enfant entre 2 et 14 ans en Afrique
- Epstein et Barr mettent en culture des cellules de tumeurs de Burkitt et découvrent un nouveau virus ayant la morphologie des herpesvirus.

3. CLASSIFICATION

- ***EBV ou HHV-4***
- Famille: ***herpesviridae***
- Sous famille gammaherpesvirinae
- Genre: ***lymphocryptovirus***

4. STRUCTURE DU VIRUS : idem

5. MULTIPLICATION VIRALE

- Fixation du virus sur la membrane cellulaire (par gp virale 350 /220) active le lymphocyte B.
- La gp d' enveloppe virale **gp42** est responsable de la fusion entre la membrane cellulaire et l' enveloppe virale
- Après pénétration du virus dans la cellule, le génome linéaire se circularise et reste **en phase de latence** qui est associée à l'expression de 10 protéines de latence :
  - **6 EBNA** (epsteinbarr nuclear antigen) 1,2,3A,3B,3C,LP
  - **3 LMP**(late membran protein(LMP1,LMP2A,LMP2B)
  - **produit du gène BARFO** (EBR1 et 2)

- **EBNA2 et EBNA-LP :** EBNA 2 est nécessaire à **l'immortalisation des lymphocytes B** .EBNA-LP potentialise le **pouvoir transformant** du virus. Sont exprimées dans les lymphoproliferations du sujet immunodéprimé

- **EBNA 3 :** nécessaires au processus **d' immortalisation.**
- **EBNA 1** : nécessaire à la **réplication et au maintien de l' épisome viral** dans les cellules immortalisées.
- **LMP** rôle dans la **transformation cellulaire.**
- **ARN EBER 1 -2 :** abondants dans les cellules transformées **et s' opposent à l'action de l' interféron.**

➢ Le cycle réplicatif (lytique) comporte 3 phases :
  - ***gènes très précoces*** donnant les protéines très précoces : **protéine zebra** joue rôle dans la réplication de l' ADN viral.
  - ***réplication et transcription des gènes précoces*** (enzymes)
  - ***transcription des gènes tardifs*** en protéine tardive (LMA et VCA).

➢ **Assemblage –libération**

6. ÉPIDÉMIOLOGIE

- virus **ubiquitaire**
- L infection a lieu très tôt dans l' enfance , d' autant plus tôt que les conditions socio-économiques soient précaires.
- **Plus de 90% des adultes ont l' anticorps.**
- La transmission est **interhumaine directe, par la salive**
- Transmission par **transfusion et transplantation d' organes** est possible.
- Transmission **sexuelle a été évoquée.**
- Le risque de transmission in utero est difficile à évaluer en raison du très faible pourcentage de mères séronégatives pendant la grossesse.

7. PHYSIOPATHOLOGIE

Réponse immunitaire

- Rôle capital pour limiter l'infection primaire et pour contrôler l'état de latence.
- Lors de la primo-infection: la réponse immunitaire humorale dirigée d'abord contre les antigènes du cycle lytique.
- Dans un second temps le virus entre dans une phase de latence la réponse humorale sera dirigée contre les protéines de latence
- Apparaissent donc successivement des Ac contre les protéines d'enveloppe, contre les protéines de capside,les protéines précoces et très précoces, puis enfin contre les protéines de latence .
- L' immunité à médiation cellulaire est primordial : les NK et les lymphocytes T cytotoxique

8. POUVOIR PATHOGÈNE

- Faut opposer l' infection du sujet **immunocompétent** : très souvent asymptomatique ou MNI (monucléose infectieuse) d' évolution bénigne, et les infections ou réinfections des sujets immunodéprimés pouvant êtres graves.
- **MNI** : survient chez **adolescent et adulte jeune** se traduisant par la présence d' une **fièvre** + angine, avec biologiquement un syndrome mononucleosique : hyperlymphocytose et des lymphocytes atypiques de grande taille, évolution est le plus souvent favorable avec guérison.
- **Chez immunodéprimés**: plus graves

- **Manifestations malignes associées à l' EBV :**
  - *lymphome de Burkitt* : prolifération monomorphe lymphoblastique B
- - ***carcinome du nasopharynx*** : touchant essentiellement les adultes de sexe masculin

9. DIAGNOSTIC :

Indications :

-Syndrome mononucléosique

-Détermination du statut immunitaire donneur/receveur

-Exploration 'un processus tumoral

-Surveillance du risque de lymphome chez l'immuno-déprimé

A. diagnostic indirect

a-Détéction des Ac hétérophiles : recherche les anticorps hétérophiles de la MNI :ce sont des IgM produites par stimulation polyclonale des lymphocytes B secondaire à EBV , dans la mononucléose infectieuse , ces Ac sont capables d'agglutiner les hématies de certaines espèces animales (mouton,bœuf,cheval)contrairement aux IgM naturels.Cette recherghe se fait par :

- ***réaction de Paul- Bunnell Davidson*** : recherche des Ac hétérophiles agglutinants les hématies de moutons .Ces Ac hétérophiles de la MNI se distinguent des agglutinines naturelles qui contrairement à ces dernières ne sont pas éliminés par absorption préalable du sérum sur extrait de rein de cobaye.
- ***test sur lame*** : détecte Ac hétérophiles dirigés contre des hématies de cheval.

b-*diagnostic sérologique spécifique des Ac anti EBV* par **IF ou ELISA**

B. Diagnostic direct

- ***culture cellulaire***: la multiplication virale se traduit par l' immortalisation des lymphocytes B

- ***biologie moléculaire*** : la **PCR en temps réel +++,hybridation in situ**

TRAITEMENT

- On ne dispose actuellement **ni de vaccination ni de traitement antiviral** reconnu
- Toutefois certains nucléosides anti herpétiques dont **l'acyclovir** bloquent la réplication de EBV in vitro justifiant des traitements des infections graves des immunodéprimés.

